

# Peptiden en gedrag

Citation for published version (APA):

Jolles, J. (1986). Peptiden en gedrag. In J. Joosse, & PE. Voorhoeve (Eds.), *Neuropeptiden, hersenen, gedrag en verslaving* (pp. 146-171). PUDOC.

## Document status and date:

Published: 01/01/1986

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Peptiden en gedrag

*J. Jolles*

## INLEIDING

Dat hypofysehormonen en de daaraan verwante neuropeptiden een rol spelen in de organisatie van gedrag en in processen zoals leren en geheugen, is een bevinding die is voortgekomen uit het pionierswerk van De Wied en zijn medewerkers (De Wied, 1969). Het was al wel veel langer bekend dat hypofysehormonen zoals ACTH, vasopressine en oxytocine een belangrijke rol spelen in de aanpassing van een organisme aan een veranderende omgeving en dat dit wordt bewerkstelligd door een afgifte van de hormonen aan de bloedbaan. Nieuw in de conceptie van De Wied was, dat de hersenen zelf als doelorgaan kunnen optreden en dat er derhalve hersenprocessen zijn die specifiek worden gemoduleerd door deze hormonen en door daarvan afgeleide neuropeptiden.

Sindsdien is bijzonder veel onderzoek verricht naar de rol die de neuropeptiden spelen in gedrag, en in leerprocessen en geheugen. Daarbij is geprobeerd om meer te weten te komen over de mechanismen die ten grondslag liggen aan de geobserveerde peptide-effecten en over de functie die de gevonden peptidesystemen zouden kunnen hebben. Voorts is gezocht naar de anatomische structuren die een voorkeursrol in zo'n systeem vervullen, en naar neurotransmitters en andere biochemische parameters via welke de werking van de peptiden wordt gemedieerd. In het onderzoek naar 'peptiden en gedrag' zijn, kortom, vele verschillende soorten proefopzet gebruikt om over alle verschillende facetten kennis te verwerven.

Het is het doel van dit hoofdstuk om de huidige stand van kennis te beschrijven met betrekking tot neuropeptiden die verwant zijn aan ACTH en vasopressine. Peptiden verwant aan een derde hypofysehormoon ( $\beta$ -endorfine) komen uitgebreid aan de orde in het hoofdstuk van Van Ree.

Tabel 1. Aminozuur volgorde van diverse fragmenten en analoga van ACTH

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
ACTH <sub>1-24</sub>	H-Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Try	Gly	Lys	Pro	Val	Gly	Lys	Lys	Arg	Arg	Pro	Val	Lys	Val	Tyr	Pro	OH
ACTH <sub>4-10</sub>																									
ACTH <sub>7-16</sub>																									
ACTH <sub>4-9</sub> analagon																									

Tabel 2. Aminozuur volgorde van diverse fragmenten en analoga van vasopressine

arginine-vasopressine (AVP)	$\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH}_2$
lysine <sup>8</sup> -vasopressine (LVP)	$\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly-NH}_2$
desglycinamide <sup>9</sup> -arginine <sup>8</sup> -vasopressine (DGAVP)	$\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-OH}$
desglycinamide <sup>9</sup> -lysine <sup>8</sup> -vasopressine (DGLVP)	$\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-OH}$
1 desamino-D-arginine <sup>8</sup> -vasopressine (DDAVP)	$\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH}_2$ (desamino) <sup>D</sup>
oxytocine (OXT)	$\text{H-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH}_2$

Er is gekozen voor een min of meer didactische opzet: Er wordt wat nader ingegaan op de verschillende paradigmata die zijn - en worden - gebruikt in dit brede onderzoeksterrein, en op de mogelijke samenhang van de soorten kennis die middels de verschillende uitgangspunten wordt verworven. Zo is het duidelijk dat in het onderzoek naar 'peptiden en gedrag' de ene groep onderzoekers duidelijk de nadruk legt op de peptiden. De farmacologische invalshoek streeft er naar om een bepaalde gedragsresponsie van een dier als standaard te nemen. Experimenteel worden dan farmacologische parameters gevarieerd, zoals de aard van het peptide of de dosis; agonisten of antagonisten worden toegevoegd, organen worden uit het lichaam verwijderd enzovoorts. En bij al die experimentele manipulaties wordt gekeken hoe het gedrag afhankelijk daarvan verandert. Volgens een heel andere invalshoek op 'peptiden en gedrag' wordt juist een bepaald peptide-effect constant genomen en worden gedragsparameters gevarieerd. Zo kan worden gekeken in hoeverre peptide-effecten op gedrag afhankelijk zijn van de motivatie van het dier of de mogelijkheid van het kiezen van gedragsalternatieven. Men kijkt dan bijvoorbeeld naar 'de invloed van ACTH op poetsgedrag', terwijl het dier al dan niet hongerig is of terwijl het al dan niet exploratiegedrag vertoont.

Het belang van het onderscheiden van de verschillende soorten proefopzet is, dat de kennis die vanuit al die invalshoeken wordt verzameld nader op elkaar blijkt aan te sluiten. De rode draad die door al dit onderzoek heenloopt zal nu besproken worden voor beide groepen neuropeptiden. Achtereenvolgens worden het dierexperimenteel en het onderzoek bij de mens besproken.

## ACTIEF EN PASSIEF VERMIJDINGSGEDRAG

De eerste onderzoeken naar de invloed van hypofysehormonen op leerprocessen zijn verricht met de zogenaamde 'shuttlebox' waarmee het voorwaardelijk vluchtgedrag wordt gemeten. De shuttlebox is een kooi waarvan de vloer bestaat uit metalen spijlen. De kooi is door een plexiglas schutrinkje in tweeën gedeeld. De proefopzet is als volgt: Een rat wordt in deze kooi gezet, op een bepaald moment wordt een lichtsignaal (een lampje) of een geluidssignaal (bijvoorbeeld een zoemer) gegeven. Enkele seconden later wordt een milde elektrische stroom geleid door de

vloer van het compartiment van de kooi waar de rat zich bevindt. Het dier kan aan de schok ontsnappen door over het schuttinkje te springen. Even later herhaalt zich de procedure aan de andere kant van de kooi: Het dier gaat heen en weer springen (Eng.: to shuttle) tussen beide compartimenten om de stroom te ontsnappen. De rat leert dat het gegeven signaal een waarschuingswaarde heeft en dat het de schok die enkele seconden later komt, kan vermijden door alvast over het schuttinkje te springen.

In de proefopzet is er gewoonlijk een aanleerfase die bestaat uit een aantal leersessies, bijvoorbeeld enkele dagen achtereen een blok van een aantal experimenten per dag. Er wordt dan doorgegaan totdat de rat een leerprestatie 'volgens criterium' heeft, dus bijvoorbeeld wanneer op 8 van de 10 experimenten een vermijdingsrespons wordt gegeven. Men spreekt dan van geconditioneerde vermijdingsreacties (CVR). Wanneer nu wordt gestopt met het geven van de schok, neemt ook het aantal vermijdingsresponsies weer af. Dit is de fase van de 'uitblussing'. Het aantal vermijdingsresponsies dat in de uitblussingsfase wordt gegeven wordt over het algemeen gezien als een maat voor het 'onthouden' van het gedrag dat is aangeleerd. Sommige onderzoekers menen echter dat 'een toegenomen aantal vermijdingsresponsen in de uitblussingsfase onder invloed van behandeling x (bijvoorbeeld peptidetoediening) ook zou kunnen betekenen dat er sprake is van meer 'angst'. Controle-experimenten moeten vanzelfsprekend in dit soort gevallen uitgevoerd worden om dergelijke alternatieve hypothesen te toetsen.

Omdat het dier in de shuttlebox iets moet doen om de schok te vermijden of te ontsnappen, wordt hier gesproken van 'actief vermijdingsgedrag'. Naast de shuttlebox zijn nog enkele andere soorten testopstellingen voor actief vermijdingsgedrag tot ontwikkeling gekomen die in het werk met peptiden uiteindelijk veel meer zijn gebruikt dan de shuttlebox. Belangrijk is 'de paalspringtest'. De hele procedure is eigenlijk identiek aan die van de shuttlebox; hier kan het dier echter de schok vermijden door in een plexiglas-paal te klimmen die middenin de kooi gemonteerd staat. Na iedere CVR wordt het dier door de onderzoeker uit de paal gehaald en weer op de vloer neergezet. De paalspringtest is zeer veel gebruikt in farmacologisch onderzoek naar de invloed van neuropeptiden op leerprocessen. Weer andere testopstellingen van actief vermijdingsgedrag zijn in

wezen varianten van de al genoemde; de door het dier te maken responsie is bijvoorbeeld het lopen door een deurtje of het springen van een platform.

Een nieuw gedragsparadigma, dat zowel theoretisch als praktisch in het begin van de zeventiger jaren een grote verandering bracht, was het passief vermijdingsgedrag. Er wordt bij dit paradigma gebruik gemaakt van bepaalde natuurlijke voorkeursgedragingen van het dier, zoals de neiging om het verlichte plekken te vermijden en donkere op te zoeken. Als voorbeeld kan gelden, de simpele 'step-through-one-trial-passive avoidance': Een vrij grote kooi is zodanig gebouwd van zwarte plexiglas-wanden en bovenkant dat het binnen donker is. De bodem bestaat weer uit metalen spijlen die onder stroom gezet kunnen worden. Er is een gat in de wand van de kooi; hieruit steekt een soort 'treeplank' van enkele centimeters breed en zo'n 20 cm lang. Boven dit plankje is een lamp gemonteerd. Wanneer een rat hierop wordt neergezet zal hij direct de grote kooi inlopen door zijn aangeboren voorkeur voor het donker. De proefopzet is nu zodanig, dat een milde elektrische schok aan het dier wordt toegediend zodra het in het donkere compartiment is. Het dier kan die eerste keer niet aan de schok ontsnappen. Wanneer het nu weer buiten op het treeplankje wordt neergezet, zal het gedurende een bepaalde tijd wachten voordat het weer naar binnen gaat. Deze tijdsduur wordt gewoonlijk genomen als een maat voor het leren van het dier; lang wachten betekent dan 'beter onthouden' van de gebeurtenissen in de kooi. Analoog aan deze 'step through'-test (d.w.z. door een opening heen) zijn er nog allerlei andere varianten, zoals die waarin het proefdier van een platform naar beneden moet springen ('stepdown').

Een groot praktisch voordeel van het passief vermijdingsgedrag als paradigma is, dat er in wezen maar één leereperiment is, hetgeen veel tijdswinst en minder uitvallers geeft vergeleken met het actief vermijdingsgedrag. Een overeenkomst tussen beide paradigmata is, dat er in beide gevallen sprake is van een schok, dus aversief gemotiveerd gedrag.

Het overgrote deel van alle onderzoeken naar de effecten van peptiden op het gedrag is uitgevoerd met dergelijke testopstellingen en betreft derhalve aversief gemotiveerd gedrag. Ook met appetitief gemotiveerd gedrag - d.i. gedrag wat positief 'beloond' wordt, de tegenhanger - zijn peptide-effecten aangetoond; volgens sommigen echter hebben ook dergelijke testopstellingen een stresscomponent en zou derhalve het peptide-effect toch

vooral iets te maken hebben met die soorten gedragingen die te maken hebben met vechten, vluchten en stilzitten, kortom met die gedragingen die al eerder in verband waren gebracht met de endocriene aspecten van adaptief gedrag.

## EFFECTEN VAN ACTH OP AANDACHT, LEREN EN GEHEUGEN

De eerste experimenten die een relatie legden tussen hypofysehormonen en leergedrag betroffen hypofyseloze dieren in de shuttlebox. Het bleek, dat ratten waarvan de hypofyse operatief was verwijderd, slechter waren in het aanleren van het actieve vermijdingsgedrag (De Wied, 1964; De Wied & Jolles, 1983). Deze gedragsstoornis kon worden opgeheven door behandeling met hypofysevoorkwabhormonen, zoals ACTH en  $\alpha$ MSH. Een belangrijke bevinding was, dat ook hormoonfragmenten die vrij waren van de klassiek-endocriene effecten (op de bijnier) in staat waren om de gedragseffecten te sorteren. Dit was een eerste aanwijzing dat het hier zou kunnen gaan om een effect direct op het centraal zenuwweefsel (CZS) dat niet wordt gemedieerd door de perifere effecten van de hormonen.

Ook in intacte ratten bleek ACTH, MSH en ervan afgeleide peptiden het aanleren en vasthouden van nieuwe gedrag patronen te beïnvloeden. In vele gedragsopstellingen zijn aldus peptide-effecten gevonden. Zo werd het actief vermijdingsgedrag door het peptide verbeterd, evenals de prestatie in een doolhof-leertest. Ook werd de extinctie uitgesteld in de shuttlebox en paalspringtest, maar ook in de zgn. 'geconditioneerde smaak-aversie-test'. Dit houdt in dat gedurende langere tijd CVR's aanwezig blijven, terwijl deze niet meer worden bekrachtigd door een schok. Tenslotte zijn er peptide-effecten gevonden in voedsel-gemotiveerd gedrag en seksueel gemotiveerd gedrag (De Wied & Jolles, 1983).

De genoemde testopstellingen zijn eigenlijk zo complex, dat het niet goed mogelijk is om direct te interpreteren naar het onderliggend cognitief systeem dat door de peptiden wordt beïnvloed. Geheugenopslag, maar ook aandachtsprocessen, het oproepen uit het geheugen (geheugen-retrieval) en ook motivatie en waarnemingsprocessen spelen een rol. Oorspronkelijk werd gedacht dat de prestatieverbetering berustte op een verbeterd geheugen per se. Echter, op grond van recenter onderzoeksgegevens is de interpretatie ten aanzien van de effecten van de ACTH-



achtige stoffen steeds meer geformuleerd in termen van aandachts- en motivationele processen. Zo stelde De Wied (1977) voor, dat ACTH tijdelijk de motivationele waarde van stimuli uit de omgeving verhoogt, waarschijnlijk door een selectieve toename van een toestand van arousal in specifieke structuren in de limbische middenhersenen. De mogelijkheid dat stimulus-specifieke responsies optreden zou daardoor toegenomen zijn. Toch is in experimenten die zijn gedaan om aan te tonen of de peptiden wellicht een effect op leren en geheugen hebben, gevonden dat leden van de ACTH-familie in staat zijn om amnesie tegen te gaan. Zo'n geheugenstoornis werd dan experimenteel opgewekt door middel van bijvoorbeeld CO<sub>2</sub>-inhalatie, een elektroconvulsieve schok, of behandeling met eiwit-syntheseremmers (Rigter et al., 1974; Rigter & Crabbe, 1979). Er is aan de hand van dit soort experimenten gesuggereerd dat de peptiden een invloed zouden hebben op geheugenopslag maar, zoals gezegd, voor een effect in termen van motivationele processen zijn experimentele aanwijzingen gevonden.

Op grond van de vele studies is het in ieder geval duidelijk dat de ACTH-achtige stoffen een invloed hebben op gedragsparameters. Omtrent de aard van dit gedragseffect en de peptidestructuur die daarvoor verantwoordelijk is, is bijzonder veel kennis verworven door farmacologische studies met de paalspringtest. Daarbij is vooral gekeken naar de extinctie of uitblussing van het geconditioneerd vermijdingsgedrag omdat dit het meest gevoelig is gebleken voor de gedragseffecten van de peptiden (De Wied & Jolles, 1983). De resultaten die met de paalspringtest zijn behaald, vertonen ook de beste 'dosis-respons'-relatie (dat is de mate waarin een rechtlijnig verband bestaat tussen de toegediende dosis en de daaropvolgende gedragsresponsie). Daarom zijn met deze test ook veel 'structuurwerkingsstudies' gedaan: Door selectief peptiden 'in te korten' en/of chemisch te modificeren is na te gaan, welke functionele betekenis de verschillende aminozuren in een peptidesequentie kunnen hebben.

Een eerste belangrijke bevinding betrof het feit dat het fragment ACTH<sub>4-10</sub> net zo voorkomt in MSH en in  $\beta$ LPH. Deze structuurovereenkomst kan verklaren dat alle drie de moederhormonen een overeenkomstig effect hebben in de paalspringtest. Er is verder aangetoond dat ACTH<sub>4-7</sub> het kortste peptide is dat essentieel dezelfde gedragspotentie heeft als het moederhormoon ACTH<sub>1-39</sub>. Echter, er zijn meer voor de gedragsacti-

viteit belangrijke plaatsen aanwezig in het ACTH molecuul; de fragmenten ACTH<sub>7-10</sub> en ACTH<sub>11-24</sub> bijvoorbeeld, blijken ook enige activiteit te hebben in de paalspringtest (Greven & De Wied, 1977). Mede op grond van deze bevinding dat ACTH een tweede affiniteitsplaats bezit die uitgedrukt wordt door ketenverlenging tot ACTH<sub>7-16</sub>, is geconcludeerd dat de structurele vereisten voor de gedragsactiviteit in de paalspringtest meer gerefereerd zijn aan ACTH dan aan MSH of  $\beta$ LPH. Voor deze conclusie is ook belangrijk dat er synthetische ACTH-fragmenten bestaan die vele malen potenter zijn dan het oorspronkelijke voorbeeldmolecuul. Zo is er van ACTH<sub>4-9</sub> een analogon gemaakt (/Met (0)<sub>2</sub>, D-Lys<sup>8</sup>, Phe<sup>9</sup> / ACTH<sub>4-9</sub>; Org 2766) dat 1000 maal actiever is dan ACTH<sub>4-10</sub>, maar ook 1000 maal minder MSH-activiteit bevat en helemaal geen opiaatactiviteit (Greven & De Wied, 1977). Zo is er ook een analogon van ACTH<sub>4-16</sub> gesynthetiseerd dat 300 000 maal potenter is dan ACTH<sub>4-10</sub>. De toegenomen gedragsactiviteit van dit soort peptiden kan deels worden verklaard door een verhoogde weerstand tegen metabole afbraak (Witter et al., 1975).

#### *Effecten van ACTH op poetsgedrag bij de rat*

Het is reeds lang bekend dat vogels en kleine zoogdieren een vorm van verzorgingsgedrag ten toon gaan spreiden in situaties waarin nieuwe of conflicterende omgevingsstimuli aanwezig zijn (Bolles, 1960). Onder dit poets- of verzorgingsgedrag vallen bijvoorbeeld het wassen van de vacht of veren, het krabben en likken. Omdat van nieuwe en potentieel gevaarlijke omgevingsstimuli bekend is dat ze het hypofysebijniersysteem activeren (Mason, 1968) worden stresshormonen zoals ACTH geïmpliceerd in dit poetsgedrag. In dit verband is het zeer relevant dat de intraventriculaire toediening van ACTH of fragmenten daarvan aan de rat ertoe leidt dat het dier overmatig lang en intensief gaat poetsen (Gispen et al., 1975).

Het ACTH-geïnduceerde poetsgedrag is om verschillende redenen wetenschappelijk interessant. Het is in de eerste plaats een zeer betrouwbare en gevoelige gedragsresponsie die gemakkelijk te kwantificeren is en zich daardoor uitstekend leent voor de bestudering van de interactie tussen peptiden en het CZS. In de tweede plaats is het opgewekte gedrag direct observeerbaar; het is een directe manifestatie van het effect dat het peptide op de hersenen heeft. Als zodanig leent het zich goed voor allerlei

vormen van meer ethologisch onderzoek, waardoor ook de functie van het gedrag beter begrepen kan worden.

Er zijn verschillende soorten evidentie die erop wijzen dat het in het bijzonder gaat om ACTH in het centrale zenuwstelsel. Zo is het poetsgedrag alleen op te wekken door centrale en niet door perifere toediening van ACTH en haar fragmenten. Ook blijkt dat het ACTH-geïnduceerde poetsen onafhankelijk is van de endocriene activiteit aangezien verwijderen van geslachtsorganen, bijnier en andere endocriene organen geen invloed op het poetsen bleek te hebben (Gispen et al., 1975). Tenslotte wordt het poetsen in een nieuwe omgeving geremd door intraventriculaire toediening van antilichamen tegen ACTH (Dunn et al., 1979).

Structuuractiviteitsstudies zijn verricht om de structurele elementen te vinden die noodzakelijk zijn voor het ACTH-geïnduceerde poetsen. ACTH<sub>1-16</sub>,  $\alpha$ MSH en  $\beta$ MSH waren even potent als ACTH<sub>1-24</sub>, maar ACTH<sub>1-13</sub>NH<sub>2</sub> was veel minder actief (Gispen et al., 1975). De kortste sequentie met poets-inducerend vermogen was ACTH<sub>4-7</sub>, net zoals dat in de studies over vermijdingsgedrag het geval was (Wiegant & Gispen, 1977). Peptiden zoals ACTH<sub>4-10</sub> en ACTH<sub>1-10</sub>, die in het vermijdingsgedrag actief waren, waren echter inactief bij het poetsen. Dit suggereert al dat ACTH verschillende werkingsmechanismen heeft in de twee gedragsparadigmata. Zo'n opvatting wordt d.m.v. het structuurwerkingsonderzoek verder versterkt: De fragmenten ACTH<sub>7-16</sub> en ACTH<sub>11-24</sub> zijn actief op vermijdingsgedrag en niet op poetsen. Omdat de fragmenten ACTH<sub>1-13</sub>NH<sub>2</sub>, ACTH<sub>5-14</sub>, ACTH<sub>5-16</sub> (maar niet ACTH<sub>1-10</sub>) toch ook enige poets-inducerende werking hebben, is geconcludeerd dat er kennelijk een tweede plaats aanwezig is in het stuk C-terminaal van het tiende aminozuur. Deze plaats heeft geen intrinsieke poetsactiviteit maar is kennelijk nodig om de activiteit van de eerste site (in ACTH<sub>4-7</sub>) tot expressie te brengen.

Ook  $\beta$ -endorfine heeft poetsactiviteit, maar nauwkeurig onderzoek naar de aard van het poetsen en de volgorde van de verschillende gedragselementen leidt onontkoombaar tot de conclusie dat ACTH en  $\beta$ -endorfine een ander soort poetsen tot gevolg hebben (Gispen et al., 1976). Bij endorfine-geïnduceerd poetsen springt bijvoorbeeld het element 'krabben' meer op de voorgrond. Verdergaand structuurwerkingsonderzoek, o.a. met dynorfinen heeft voorts aangetoond dat het ACTH-poetsen niet, en  $\beta$ -

endorfine poetsen wél door een opiaatreceptor wordt gemedieerd. Omtrent het cerebraal substraat voor het poetsen is bekend geworden dat bepaalde anatomische regio's daarvoor belangrijk zijn. Het gaat met name om een kern in de middenhersenen (de substantia nigra), neuronale banen daarvandaan naar de basale kernen in de voorhersenen (striatum) en structuren in de lagere hersenstam (het periaqueductal grey; Spruyt, 1985).

In gedragsexperimenten is nagegaan in hoeverre het ACTH-geïnduceerde poetsen veranderbaar is door omgevingsvariabelen. Zo bleek dat het peptide zijn gedragsactiviteit ook sorteert in situaties waarin het dier een sterke motivatie heeft om anderssoortig gedrag (bijvoorbeeld eten of exploratie) te vertonen. Slechts intensieve elektrische voetschok is in staat om de hoeveelheid poetsgedrag effectief te verminderen. Dit zegt wat over de sterkte van de ACTH-opgewekte motivatie tot poetsen (Jolles et al., 1979b). Omdat ook de structuur, de opbouw van het peptide-opgewekte poetsen exact dezelfde is als van het normale poetsen wat placebo-behandelde dieren vertonen (Spruyt & Gispen, 1983, in Spruyt, 1985), wordt gedacht dat het opgewekte gedrag in principe een fysiologisch proces is en geen stereotypie, zoals door amfetamine wordt opgewekt. Dit is een belangrijke conclusie omdat ze suggereert dat de toediening van het ACTH 'van buitenaf' in feite een soort 'kortsluiting' geeft van een proces dat normaliter 'van binnen' ook door ACTH(-achtigen) wordt gemedieerd.

In verband met het bovenstaande kan nog steeds worden gedacht aan de hypothese die ten aanzien van het 'overspronggedrag' naar voren is gebracht (Delius 1979; Jolles et al., 1979a, b): Het kan zijn dat het poetsgedrag een natuurlijk 'dearousing' mechanisme is na de activatie van ACTH die hetzij via de hersenventrikels wordt toegediend, hetzij door de hersenen zelf via neuronale paden in relevante structuren wordt afgegeven. Het aardige van deze opvatting over het poetsgedrag is, dat zij past binnen de algemener theorie dat peptiden een rol spelen in adaptief gedrag. Peptiden helpen om optimaal geprepareerd te zijn op prikkels uit de omgeving en daar adequaat op te reageren. Zodoende wordt een functionele relatie gelegd tussen gedragingen zoals leergedrag en poetsgedrag die 'op het eerste gezicht' weinig met elkaar te maken hebben.

Vasopressine-achtige peptiden blijken de prestatie van normale ratten te verbeteren in een groot aantal gedragsparadigmata t.a.v. het aanleren en onthouden (de retentie) van aversief gemotiveerd gedrag, net zoals dat gevonden is voor de ACTH-familie (Van Ree et al., 1978; De Wied, 1983).

Zoals hiervoor reeds vermeld, zijn de gedragseffecten van de neuro-peptiden het eerst gevonden bij hypofyseeloze dieren. Door selectief de hypofysevoor- of achterkwab te verwijderen, bleek dat zowel de peptiden van de ACTH/MSH/LPH-familie (voorkwab) als de vasopressine/oxytocine-familie (achterkwab) belangrijk waren voor actief en passief vermijdingsgedrag. Toediening van de betrokken hormonen of fragmenten daarvan normaliseerde het gestoord gedrag (De Wied, 1969). Later bleek dat deze peptiden hun gedragseffect ook sorteerden in intacte, normale dieren: na behandeling van vasopressine bleek het aanleren en onthouden van de vermijdingsrespons verbeterd.

De opvatting dat vasopressine wellicht een fysiologische rol speelt in geheugenprocessen werd bevestigd door onderzoek dat is verricht met een ander diermodel (Van Wimersma Greidanus et al., 1975a). Ratten van de Brattleborostam die, als gevolg van een genetisch defect in de synthese van vasopressine, lijden aan een diabetes insipidus (DI), bleken óók gestoord te zijn in actief en passief vermijdingsgedrag zoals dat in een aantal verschillende gedragsopstellingen gemeten kan worden. Op het passief vermijdingsgedrag is dit defect het duidelijkst manifest. Ratten die homozygoot zijn voor diabetes insipidus (HO-DI) vertonen geen vermijdingsgedrag wanneer zij 24, 48 of 72 uur na het aanleren worden getest. Dit in tegenstelling tot heterozygote dieren (HE-DI). Als de HO-DI-dieren direct na het aanleren worden behandeld met arginine<sup>8</sup>-vasopressine (AVP) of desglycinamide-lysine<sup>8</sup>-vasopressine (DGLVP) wordt het gedrag genormaliseerd. De HO-DI-dieren blijken wel vermijdingsgedrag te vertonen wanneer ze direct na het aanleren worden getest, hetgeen suggereert dat het onthouden (retentie) en niet het leren is verstoord door afwezigheid van het peptide.

Er kan ook een experimentele geheugenstoornis worden opgewekt door het endogeen in de hersenen aanwezige vasopressine te neutraliseren door

een specifiek antiserum (Van Wimersma Greidanus et al., 1975b). Na deze behandeling bleek het vermijdingsgedrag op dezelfde manier te zijn gestoord als bij de Brattleborodieren. Er bleek een sterk verminderde prestatie als de retentie na 24 en 48 uur werd gemeten, maar niet als de retentietest binnen drie uur na het aanleren werd uitgevoerd. Ook dit suggereerde dat vasopressine veeleer betrokken is bij geheugenprocessen dan bij leren.

Zoals uit deze experimenten is gebleken, is de gedragsactieve werking van het neuropeptide zeer afhankelijk van de tijden tussen het aanleren, de peptidetoediening en de retentietest. Deze gegevens leveren informatie op over de processen waarop het peptide zijn effect sorteert. In experimenten waarin het peptide direct na het aanleren werd toegediend, bleek 24 uur later het passief vermijdingsgedrag verbeterd. Dit suggereerde dat het peptide direct werkt op een of ander aspect van de geheugenopslag (consolidatie). Het is immers in dit geval logisch onmogelijk dat de betere retentie een gevolg is van verhoogde aandacht, arousal of motivatie (Rigter & Crabbe, 1979). Het feit dat vasopressine ook bij intacte dieren de prestatie bevordert als het vlak voor de retentietest wordt toegediend, geeft extra informatie over de aard van het peptide-effect. In dergelijke situaties werd het dier maar één keer aan de situatie blootgesteld; dat vasopressine de retentie 24 uur later verbetert kan dus niet worden verklaard als een effect op de consolidatie. Het lijkt er veeleer op dat het peptide zijn werking sorteert door een effect op zowel de opslag van informatie als op het oproepen daarvan (retrieval), of op een proces dat aan beide ten grondslag ligt.

Eenzelfde conclusie komt voort uit de studies waarin bij proefdieren experimenteel geheugenstoornissen worden opgewekt met behulp van puromycine- of CO<sub>2</sub>-behandeling of 'elektroconvulsieve shock' (ECS). Zo bleek DGLVP het geheugenverlies tegen te gaan dat werd geïnduceerd door injectie van puromycine. Ook de amnesie die werd opgewekt door CO<sub>2</sub> of ECS bleek te worden tegengegaan door dit peptide wanneer het direct na het aanleren of een uur voor de retentietest werd toegediend. Ook deze resultaten zijn geïnterpreteerd in termen van verbeterde geheugenconsolidatie en retrieval (Rigter & Crabbe, 1979).

Uit onderzoek met DGLVP bleek dat dit vasopressinefragment vrijwel alle klassiek-endocriene activiteit (op de waterhuishouding en de bloed-

druk) heeft verloren, maar de gedragsactiviteit volledig behouden heeft. Uit structuurwerkingsonderzoek bleek dat de structureel sterk verwante hormonen vasopressine en oxytocine een tegengesteld effect hebben op het vermijdingsgedrag: waar vasopressine zorgt voor beter onthouden, lijkt oxytocine juist het vergeten te bevorderen. Ook zijn er aanwijzingen dat de ringstructuur van beide hormonen de voor geheugenconsolidatie belangrijke informatie bevat, terwijl de staart van het molecuul meer betrokken is bij de retrieval-processen (De Wied, 1983).

## VERSCHILLEN IN DE GEDRAGSEFFECTEN TUSSEN VASOPRESSINE EN ACTH

In een aantal opzichten blijken de effecten van de vasopressine-achtige peptiden (op de consolidatie in en retrieval uit het geheugen) te verschillen van die van de ACTH-familie. Een belangrijk verschil heeft betrekking op de duur van het effect: in een experiment waarin aan hypofyseloze dieren gedurende zeven dagen ACTH<sub>4-10</sub> of LVP werd toegediend, bleek het aanleren van geconditioneerd vermijdingsgedrag daardoor genormaliseerd. Toen de peptidetoediening na deze week werd gestopt, bleek de prestatie van ACTH-behandelde dieren snel te verminderen. De LVP-behandelde dieren echter, bleven nog dagen achtereen een maximaal vermijdingsgedrag tentoonspreiden (Bohus et al., 1973). Een dergelijk verschil in gedragseffect tussen ACTH-achtige en vasopressine-achtige peptiden is ook gevonden bij intacte ratten: ACTH heeft een korte-termijneffect dat blijkt uit het feit dat de invloed van een enkele injectie van dit peptide enkele uren meetbaar is; aan de andere kant is het effect van een injectie van vasopressine na verscheidene dagen nóg aanwezig, en is dus een lange-termijneffect.

De effecten van ACTH werden ook anders geïnterpreteerd dan die van vasopressine: ACTH en haar fragmenten beïnvloeden geconditioneerd gedrag dat is gemotiveerd door angst, pijn, voedsel en seks; deze effecten lijken het beste beschreven te kunnen worden in termen van (tijdelijk) verhoogde aandacht of motivatie (De Wied, 1977; De Wied & Jolles, 1983). Deze conclusie komt voort uit zowel gedragsfarmacologische als elektrofysiologische studies. Uit het laatste type onderzoek kwam naar voren dat ACTH een activerende invloed heeft op een hersensysteem dat de waak-

zaamheid van het organisme reguleert. Dit effect op de aandacht lijkt specifiek te zijn, aangezien de motoriek, als een maat voor algemene arousal, niet door het peptide wordt beïnvloed.

Concluderend kan worden gesteld dat de verschillen in effect van de vasopressine-achtige en ACTH-achtige neuropeptiden berusten in de eerste plaats op het langetermijn- respectievelijk kortetermijn-effect. In de tweede plaats lijken de effecten van vasopressine te berusten op een beïnvloeding van geheugenprocessen (consolidatie en retrieval), terwijl die van ACTH veeleer liggen in een verhoogde aandacht of motivatie.

## DE PLAATS VAN DE WERKING VAN DE GEDRAGSACTIEVE NEUROPEPTIDEN

Er zijn verschillende argumenten aan te dragen voor de stelling dat de gedragsactieve peptiden van zowel de ACTH- als de vasopressine-familie direct op de hersenen inwerken. De eerste bevindingen die relevant waren in dit opzicht, betroffen de hormoonfragmenten die vrij waren van de klassiek-endocriene effecten en toch het gedragseffect sorteerden. Zo heeft ACTH<sub>4-10</sub> de volledige activiteit op het vermijdingsgedrag maar heeft geen steroidogene werking. Het DGLVP (vasopressine zonder glycinamide aan de N-terminus) heeft geen activiteit meer op urineretentie en bloeddruk, maar heeft wel de gedragsactiviteit. Een tweede argument ten gunste van de overweging, dat de gedragseffecten niet worden gemedieerd door de perifere organen en dus te wijten zijn aan een directe werking van het hormoon op het centrale zenuwstelsel, betreft de toe te dienen dosis van de peptiden: De effectieve dosis van het hormoon vermindert naarmate het peptide toegang heeft tot het zenuwstelsel. Zo is bij intracerebroventriculaire toediening honderd tot duizend maal minder peptide nodig dan na perifere toediening (b.v. subcutaan) terwijl nog eens twintig tot veertig maal minder nodig is als de stof direct in specifieke hersenkernen wordt aangebracht (De Wied, 1976). Een derde argument kan worden ontleend aan de vele recente onderzoeken naar het voorkomen van peptiden-bevattende neuronen in het centrale zenuwstelsel.

Tot voor enige tijd geleden was het een groot probleem hoe de door de hypofyse in de bloedbaan afgegeven peptiden hun toegang tot dat centrale zenuwstelsel verkregen. Het bestaan van de bloed-hersenbarrière



voorkomt immers het directe transport uit het bloed naar hersenweefsel. De mogelijkheid van retrograad transport via de hypofysesteel (d.i. van hypofyse naar hersenen toe) was mogelijk, maar de oplossing van het vraagstuk kwam toen bleek dat er uitgebreide netwerken van neuronen in de hersenen bestaan, die de peptiden vanuit kernen in de hypothalamus vervoeren naar vele relevante structuren in voor- en middenhersenen als ook hersenstam en ruggemerg (zie het hoofdstuk van Buijs en De Vries). Deze bevindingen zijn gedaan voor zowel de peptiden die verwant zijn aan de hypofysevoorkwabhormonen ACTH, MSH (melanoforenstimulerend hormoon) en  $\beta$ -LPH (lipotroop hormoon) en voor peptiden verwant aan de achterkwabhormonen vasopressine en oxytocine. Zo blijkt arginine-vasopressine (AVP) bij zoogdieren te worden geproduceerd in de nucleus supraopticus (NSO), de nucleus paraventricularis (NPV) en de nucleus suprachiasmaticus (NSC) (zie het hoofdstuk van Buijs & De Vries en Sofroniew & Weindl, 1981). Peptidebevattende neuronen lopen vandaar naar de neurohypofyse en de eminentia mediana alwaar het hormoon aan het bloed wordt afgegeven en zo beschikbaar komt voor transport naar perifere doelorganen. Andere vasopressinerge vezels waaieren van de genoemde drie hypothalamische kernen uit over de hersenen en innervieren structuren in het limbische systeem en hersenstam terwijl ze aantoonbaar zijn tot in de neocortex en het ruggemerg. De banen die ontspringen in de NSC, lopen naar het laterale septum, de laterale habenula, de amygdala en de dorsomediale kern van de hypothalamus. De NPV en de NSO zenden banen naar onder andere het mediale septum, de ventrale hippocampus, de amygdala, belangrijke kernen in de lagere hersenstam zoals de locus coeruleus, en naar het ruggemerg. Ook naar de corpora mamillaria lopen vasopressinebevattende neuronen uit de NPV. Deze uit immunohistochemisch onderzoek afkomstige gegevens zijn bevestigd door radio-immunoassay in vrijgeprepareerde hersengebieden.

Het grote belang van de bevindingen in deze lokalisatiestudies is dat zij een relatie leggen tussen de resultaten van een aantal verschillende onderzoeken. De vraag waar zich in de hersenen de voor vasopressine gevoelige plaatsen bevinden en hoe het hormoon daar fysiologisch terecht zou kunnen komen, is immers belangrijk om te kunnen bepalen of deze plaatsen of banen overeenkomen met degene die voor de geheugenstoornissen bij dier en mens een essentiële rol blijken te spelen. Er zijn ex-

perimenten gedaan waarin kleine hersendelen of -kernen óf met behulp van een micro-injectietechniek van vasopressine werden voorzien, óf juist beschadigd. Uit de resultaten bleek dat limbische structuren van essentieel belang zijn voor de gedragseffecten van vasopressine, en dat dit in het bijzonder gold voor die hersenstructuren waar ook vezels eindigen die vasopressine bevatten. Zo bleek de opslag in het geheugen ernstig gestoord door laesies in het septum, amygdala en de dorsale hippocampus (Van Wimersma Greidanus et al., 1976). Niet alleen in het dierenonderzoek maar ook in klinisch neurologisch/neuropsychologisch onderzoek bij de mens bleken de genoemde structuren van belang te zijn (Newcombe, 1980). Zo zou de geheugenstoornis die specifiek is voor ernstige vormen van chronisch alcoholisme samenhangen met laesies in corpora mamillaria, hippocampus en vooral de dorsomediale kern van de thalamus. Bij de geheugenstoornissen die het gevolg zijn van herples simplex encephalitis blijken naast deze laesies ook de corticale componenten van het limbische systeem en met name de hippocampus aangedaan. Bij meer globale geheugenstoornissen bleken speciaal hippocampus en amygdala van belang te zijn. Ook is bekend dat geheugenstoornissen het gevolg kunnen zijn van een tumor in deze structuren of in de hypofyse (Luria, 1976).

De endogeen in de hersenen vrijgemaakte vasopressine speelt een belangrijke rol bij leren en geheugen hetgeen ook blijkt uit het onderzoek waarin bij ratten experimenteel een geheugenstoornis werd opgewekt door de behandeling met antilichamen tegen vasopressine (Van Wimersma Greidanus et al., 1975b). Deze dieren waren ernstig gestoord na toediening van het antilichaam in de hersenventrikels, maar niet na intraveneuze toediening. Dit geeft aan dat het de endogeen in de hersenen voorkomende vasopressine is die voor het gedrag belangrijk is.

Ook met betrekking tot de gedragseffecten van hypofysevoorkwabhormonen zoals ACTH geldt dat endogeen in de hersenen voorkomende neuroptiden een belangrijke rol spelen, maar dat ook de uit de hypofyse afkomstige neuroptiden in dit opzicht van belang zijn. Na hypofysectomie treedt immers een leer- en geheugenstoornis op die niet alleen verklaard kan worden uit het stofwisselingseffect van de behandeling. Er kan daarom worden geconcludeerd dat zowel neuroptiden van hypofysaire oorsprong als de endogeen in de hersenen uitgescheiden neuroptiden van belang zijn voor het gedrag (De Wied & Jolles, 1983).

Met betrekking tot de gedragseffecten van vasopressine is er ook discussie over het relatieve belang van perifere factoren in vergelijking met centrale factoren in het werkingsmechanisme van de peptiden. Het is evident dat perifere factoren zoals door perifere organen uitgescheiden stresshormonen zonder meer een rol spelen, maar een centrale plaats voor mechanismen in het centraal zenuwstelsel lijkt vast te staan (Gash & Thomas, 1983; De Wied, 1984).

#### GEDRAGS- EN COGNITIEVE STOORNISSEN BIJ DE MENS: STUDIES MET ACTH

De bevinding dat ACTH-achtige peptiden een invloed kunnen hebben op attentie en motivatie bij dieren heeft dergelijke studies bij de mens gestimuleerd. Over het algemeen zijn er geen consistente effecten gevonden op echte geheugentaken. Volgens Pigache (1982), die onlangs alle tot dan verschenen literatuur heeft geanalyseerd, waren eerdere positieve bevindingen waarschijnlijk te wijten aan methodologische tekortkomingen. In die onderzoeken waarin gezonde proefpersonen of patiënten met één of slechts weinig doses van het peptide (ACTH<sub>4-10</sub> of Org 2766) werden behandeld (acute toediening), zijn eigenlijk geen consistente effecten gevonden op de cognitieve functies en het geheugen. Slechts in zeer bepaalde situaties bleek Org 2766 de prestatie te verbeteren. Zo is er meermaals een significant peptide-effect gevonden op die taken die een volgehouden aandacht en waakzaamheid vereisen gedurende lange en monotone sessies. Daarom heeft Gaillard (1981) gesuggereerd dat ACTH kennelijk niet zozeer effect heeft op selectieve aandacht als wel op taak-gerichte motivatie. Deze studies en de erop gebaseerde interpretatie zijn meer theoretisch dan klinisch relevant. Ze suggereerden ook, dat de duur van de peptidetoediening verlengd zou moeten worden (zie Jolles & Verhoeven (1984) voor referenties).

Recente studies waarin Org 2766 subchronisch is toegediend (dus meer dan een week achtereen), bleken effecten te sorteren in oudere patiënten. Zo is er in een onderzoek van Ferris (1981) gevonden dat oudere personen met lichte cognitieve stoornissen door behandeling met het peptide zichzelf minder depressief vonden en voelden dat ze 'de dingen beter aankonden', terwijl ook hun angst was verminderd. In een andere studie met

ernstiger gestoorde geriatrische (opgenomen) patiënten bleek dat vooral het sociaal gedrag was verbeterd. Ook uit andere studies leek zo'n effect op te treden op de items 'sociaal gedrag' en 'angst'. Behalve deze studies met positieve bevindingen zijn er de laatste tijd ook studies gedaan waarin het peptide-effect niet significant bleek te zijn (Pigache, 1982). Alle studies bijeen genomen, lijkt het erop dat ACTH-achtige peptiden onder bepaalde condities een effect kunnen hebben op menselijk gedrag. Dit geldt in het bijzonder voor langere perioden van toediening. Met betrekking tot het werkingsmechanisme lijkt een werking op volgehouden aandacht, of waakzaamheid het meest voor de hand te liggen. Er moet nog nader worden bepaald of de gerapporteerde effecten op sociaal gedrag ook geïnterpreteerd kunnen worden in het licht van de algemener theorie over de functie van de peptiden. Een verbeterd sociaal gedrag zou immers een uiting kunnen zijn van een efficiënter omgaan met zintuiglijke prikkels.

#### GEDRAGS- EN COGNITIEVE STOORNISSEN BIJ DE MENS: STUDIES MET VASOPRESSINE

Dat het onderzoek naar gedragseffecten van vasopressine bij proefdieren vaak werd geïnterpreteerd in termen van effecten op geheugen, heeft geleid tot de suggestie dat het peptide wellicht toepassing zou kunnen hebben in de behandeling van geheugenstoornissen bij de mens. Er zijn sinds 1978 veel soorten patiënten onderzocht met diverse vasopressine-analogen. Dit zijn lysine<sup>8</sup>-vasopressine, dat naast de gedragseffecten ook invloed heeft op bloeddruk en nierfunctie, desamino-D-arginine<sup>8</sup>-vasopressine (DDAVP) dat nog invloed heeft op de nierfunctie en DGAVP dat alleen de gedragseffecten heeft. Verder verschillen de studies zeer ten aanzien van farmacologische parameters zoals dosis, route en frequentie van toediening, en andere methodologische punten (Jolles, 1983, 1985). Hierna volgt derhalve een overzicht van de meest saillante details t.a.v. de bevindingen:

Bij personen met een schedeltrauma (meer of minder ernstige hersenschudding of hersenkneuzing) zijn er een aantal studies geweest die een effect rapporteerden t.a.v. aandacht en verwante parameters. Die studies waarin geen effect is gevonden blijken te zijn verricht met patiënten met ernstiger letsel. Wellicht hangt derhalve de therapeutische efficiëntie

samen met de mate waarin degeneratieve processen in de hersenen hebben plaatsgevonden. Eenzelfde conclusie lijkt te worden getrokken op grond van het onderzoek met zowel patiënten lijdend aan een amnestisch syndroom ten gevolge van chronisch alcoholisme, als met oudere, dementerende personen. Láczi et al. (1983b) vonden bijvoorbeeld geen effect van DGAVP op geheugen en aandacht in chronisch alcoholische patiënten maar wel in een latere studie met mildere patiënten. Ten aanzien van oudere patiënten zijn effecten gerapporteerd bij bejaarden (Legros et al., 1978) en beginnende degeneratieve dementie (Weingartner, 1981b), terwijl verschillende onderzoekers bij de ernstiger patiënten geen effect konden aantonen.

Een positieve bevinding werd gedaan by psychiatrische patiënten. Het lijkt alsof alle studies die tot nu toe bij depressieve patiënten zijn gedaan, een significant effect hebben opgeleverd. Bij schizofrenie gebeurt er wat opmerkelijks, namelijk een effect op die symptomen die niet worden beïnvloed door neuroleptica, namelijk emotionele teruggetrokkenheid, anergie en afgestompt affect. Recente onderzoekingen van Vranckx et al. (1979) en Korsgaard et al. (1981) wijzen in deze richting.

Van de vele andere populaties patiënten die incidenteler zijn behandeld, zijn in het bijzonder de patiënten die lijden aan diabetes insipidus relevant (Láczi, 1983a). Onlangs is ook veel gewerkt met gezonde vrijwilligers; deze studies zijn relevant omdat ze goed zijn opgezet en minder methodologische tekortkomingen hebben dan de patiëntenstudies. Op grond van de onderzoeken van Beckwith et al. (1982, 1983) en Nebes et al. (1984) kan bijvoorbeeld zelfs geïnterpreteerd worden naar de cognitieve functies die aan de peptide-effecten ten grondslag liggen. Het lijkt er sterk op dat vasopressine een invloed heeft op geheugenprocessen zonder dat het de 'algemene arousal' verhoogt. Nebes vond bijvoorbeeld effecten op geheugenvergelijkingstijd in het korte-termijn-geheugen en retrievaltijd in het lange-termijn-geheugen, terwijl - wederom, net zoals in het proefdieronderzoek al bleek - andere aspecten van het geheugen niet beïnvloed waren. Dit wijst weer op een specifieke invloed van het peptide.

De tot nu toe verrichte studies met vasopressine-achtige peptiden bij de mens zijn in zijn algemeenheid in overeenstemming met het idee dat er een peptide-effect bestaat. Het lijkt erop dat patiënten die het meest baat zouden hebben bij de behandeling, géén ernstig hersenletsel mogen heb-

ben omdat uit alle tot nu toe gedane studies vrij duidelijk blijkt dat het peptide-effect geringer is naarmate de omvang van het letsel groter is (Jolles, 1983, 1985).

## CONCLUDERENDE OPMERKINGEN

Zowel ten aanzien van het gedragswerk met ACTH-achtige en vasopressine-achtige peptiden bij proefdieren als bij de mens zijn in de loop van jaren buitengewoon veel onderzoekingen gedaan. Onderzoeksartikelen die een smaller onderwerp dan dit hoofdstuk hebben, besloegen al vele tientallen bladzijden (De Wied & Jolles, 1983). Bijgevolg moet de informatie die hier gepresenteerd is, beschouwd worden als een beschrijving van enkele 'hoogtepunten' uit de verschillende onderzoeksgebieden. Het is het belangrijkste om te zien hoe de centrale vraag naar werkingsmechanisme en functie(s) van de verschillende peptiden door de jaren heen is aangepakt. Zo is het relevant om te constateren dat er - globaal gesproken - een goede overeenkomst bestaat tussen de gegevens uit het proefdierwerk en die uit het onderzoek bij de mens. Dat ACTH-achtige stoffen vooral invloed lijken te hebben op processen die samenhangen met volgehouden aandacht en motivatie is in overeenstemming met zowel het dierexperimentele als het humane onderzoek. Hetzelfde geldt voor de effecten van vasopressine-achtige peptiden: er lijkt een communis opinio te bestaan over het feit dat vasopressine een invloed heeft op diergedrag, ook bij onderzoekers die de rol van perifere mechanismen sterker benadrukken dan van centrale (Gash & Thomas, 1983). De aard van de invloed van vasopressine betreft bij dier en mens veeleer geheugenprocessen in tegenstelling tot die van ACTH.

Er is een rode draad zichtbaar door alle peptide-effecten heen, of deze zijn gevonden bij gehypofysectomeerde ratten die met vasopressine worden behandeld, bij ratten die excessief poetsen door toediening van ACTH of bij oudere patiënten die minder depressief zijn en meer aandacht voor de omgeving hebben, na behandeling met Org 2766. In alle gevallen betreft het de wijze van omgaan met zintuigelijke stimuli en het veranderen van het gedrag in overeenstemming daarmee. In die zin is een algemene interpretatie in termen van adaptief gedrag dichterbij gekomen. Daardoor lijkt er een relatie te zijn met de vormen van adaptief gedrag waarvan we

al tientallen jaren weten dat de hypofysehormonen daarin een belangrijke rol spelen omdat deze via de perifere organen het organisme optimaal voorbereiden op een potentieel bedreigende omgeving. Het ligt voor de hand dat de neuropeptiden in het centrale zenuwstelsel een functie vervullen die analoog is aan die van de aan hen verwante stresshormonen in de periferie. De gegevens uit het gedragsonderzoek zijn voorts in overeenstemming met de veronderstelling dat de verschillende neuropeptiden gedeeltelijk een ander cerebraal substraat hebben en deels een andere functie, zoals voor de peptiden uit de ACTH- en de vasopressine-familie duidelijk is gebleken. Op die wijze zouden de verschillende neuropeptiden en hun fragmenten een eigen bijdrage geven aan dat complexe fenomeen 'aanpassing van het organisme aan een veranderende omgeving'.

## LITERATUUR

- Beckwith, B.E. & C.A. Sandman, 1982. Central Nervous System and peripheral effects of ACTH, MSH and related neuropeptides. *Peptides* 3: 411-420.
- Beckwith, B.E., D.I. Couk & T.S. Till, 1983. Vasopressin analog influences the performance of males on a reaction time task. *Peptides* 4: 707-709.
- Bohus, B., W.H. Gispen & D. de Wied, 1973. Effect of lysine vasopressin and ACTH 4-10 on conditioned avoidance behavior of hypophysectomised rats. *Neuroendocrinology* 11: 137-143.
- Bolles, R.J., 1960. Grooming behavior in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 53: 306-310.
- Buijs, R.M., 1978. Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat: pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord. *Cell and Tissue Research* 192: 423-435.
- Delius, J.D., 1979. Irrelevant behavior, information processing and arousal homeostasis. *Psychologische Forschungen* 33: 165-188.
- Dunn, A.J., E.J. Green & R.L. Isaacsen, 1979. Intracerebral adrenocorticotrophic hormone mediates novelty-induced grooming in the rat. *Science* 203: 281-283.
- Ferris, S.H., B. Reisberg & S. Gershon, 1981. Neuropeptide modulation of cognition and memory in humans. In: L. Poon (Ed.): *Aging in the*

- 1980's: Selected contemporary issues in the psychology of aging. American Psychological Association, Washington, DC. p. 212-220.
- Gaillard, A.W.K., 1981. ACTH analogs and human performance. In: J.L. Martinez, R.A. Jensen, R.B. Messing, H. Rigter & J.L. McGaugh (Eds): Endogenous peptides and learning and memory processes. Academic Press, New York. p. 181-196.
- Gash, D.M. & G.T. Thomas, 1983. What is the importance of vasopressin in memory processes? *Trends in Neuroscience* 6: 197-198.
- Gispén, W.H., V.M. Wiegant, H.M. Greven & D. de Wied, 1975. The induction of excessive grooming in the rat by intraventricular application of peptides derived from ACTH. Structure-activity studies. *Life Science* 17: 645-652.
- Gispén, W.H., V.M. Wiegant, A.F. Bradbury, E.C. Hulme, D.G. Smyth, C.R. Snell & D. de Wied, 1976. Induction of excessive grooming in the rat by fragments of lipotropin. *Nature (London)* 264: 744-795.
- Greven, H.M. & D. de Wied, 1977. Influence of peptides structurally related to ACTH and MSH on active avoidance behavior in the rat. A structure relationship. In: F. Tilders, D. Swaab & Tj.B. van Wimersma Greidanus (Ed.): *Frontiers of hormone research*. Karger, Basel. p. 140-152.
- Jolles, J., J. Rompa-Barendregt & W.H. Gispén, 1979a. Novelty and grooming behavior in the rat. *Behavioral and Neural Biology* 25: 563-572.
- Jolles, J., J. Rompa-Barendregt & W.H. Gispén, 1979b. ACTH-induced excessive grooming in the rat: the influence of environmental and motivational factors. *Hormones and Behavior* 12: 60-72.
- Jolles, J., 1983. Vasopressin-like peptides and the treatment of memory disorders in man. *Progress in Brain Research* 60: 169-182.
- \* Jolles, J. & W.M.A. Verhoeven, 1984. Psychofarmacologische behandeling van cognitieve functiestoornissen bij de ouder wordende mens: huidige mogelijkheden. *T. Gerontologie en Geriatrie* 15: 139-150.
- Jolles, J., 1985. Vasopressin and human behavior. In: D.M. Gash & G.J. Boer (Eds): *Vasopressin: Principles and properties*. Plenum Press, New York (in druk).
- Korsgaard, S., D.E. Casey, N.E. Damgaard Pedersen, A. Jørgensen & J. Gerlach, 1981. Vasopressin in anergic schizophrenia. *Psychopharmacology* 74: 379-382.



- Lácz, F., J.M. van Ree, A. Wagner, Zs. Valkusz, T. Jandanhazy, G.L. Kovács, G. Telegdy, J. Szilard, F.A. Laszlo & D. de Wied. 1983a. Effects of desglycinamide-arginine-vasopressin (DGAVP) on memory processes in diabetes insipidus patients and in non-diabetic subjects. *Acta Endocrinologica* 102: 205-212.
- Lácz, F., J.M. van Ree, L. Balogh, A. Szasz, T. Jandanhazy, A. Wagner, L. Gaspar, Z. Valkusz, I. Dobranovics, J. Szilard, F.A. Laszlo & D. de Wied, 1983b. Lack of effect of desglycinamide-arginine-vasopressin (DGAVP) in memory in patients with Korsakoff's syndrome. *Acta Endocrinologica* 104: 177-182.
- Legros, J.J., P. Gilot, X. Seron, J. Claessens, A. Adam, J.M. Moeglen, A. Audibert & P. Berchier, 1978. Influence of vasopressin on learning and memory. *Lancet* I: 41-42.
- Luria, A.R., 1976. The neuropsychology of memory. Winston, Washington DC.
- Mason, J.W., 1968. A review of psychoneuroendocrine research on the pituitary-adrenal system. *Psychosomatic Medicine* 30: 576-607.
- Nebes, R.D., C.F. Reynolds, III & L.C. Horn, 1984. The effect of vasopressin on memory in the healthy elderly. *Psychiatry Research* 11: 49-59.
- \* Newcombe, F., 1980. Memory: A neuropsychological approach. *Trends in Neuroscience* 3: 179-182.
- Pigache, R.M., 1982. A peptide for the aged? Basic and Clinical Studies. In: D. Wheatley (Ed.): *Psychopharmacology of Old Age*. Oxford University Press, Oxford. p. 67-97.
- Ree, J.M. van, B. Bohus, D.H.G. Versteeg & D. de Wied, 1978. Neurohypophyseal principles and memory processes. *Biochemical Pharmacology* 27: 1793-1800.
- Rigter, H., H. van Riesen & D. de Wied, 1974. The effects of vasopressin analogues on CO<sub>2</sub>-induced retrograde amnesia in rats. *Physiology and Behavior* 13: 381-388.
- Rigter, H. & J.C. Crabbe, 1979. Modulation of memory by pituitary hormones and related peptides. *Vitamins and Hormones* 37: 153-241.
- Sofroniew, M.V. & A. Weindl, 1981. Central nervous system distribution of vasopressin, oxytocin and neurophysin. In: J.L. Martinez-Jr., R.A. Jensen, R.B. Messing, H. Rigter & J.L. McGaugh (Red.): *Endogenous*

- peptides in learning and memory processes. Academic Press, New York, p. 327-369.
- Spruyt, B.M., 1985. ACTH and behavior. Mechanism and function. Proefschrift, RU Utrecht.
- Vranckx, C.H., Ph. Minne, A. Benghezal, J.M. Moeglen & A. Audibert, 1979. Vasopressin and schizophrenia. In: J. Obiols, C. Ballus, E. Gonzales, E. Mondus & J. Pujol (Eds): Biological Psychiatry Today. Elsevier/North-Holland, Amsterdam. p. 753-758.
- Weingartner, H., W. Kaye, P. Gold, S. Smallberg, R. Peterson, J.C. Gillin & M. Ebert, 1981. Vasopressin treatment of cognitive dysfunction in progressive dementia. Life Sciences 29: 2721-2726.
- Wied, D. de, 1964. Influence of anterior pituitary on avoidance learning and escape behavior. American Journal of Physiology 207: 255-259.
- Wied, D. de, 1969. Effects of peptide hormones on behavior. In: W.F. Ganong & L. Martini (Red.): Frontiers in Neuroendocrinology. Oxford University Press, London-New York. p. 97-140.
- Wied, D. de, 1977. Behavioral effects of neuropeptides related to ACTH, MSH and  $\beta$ LPH. Annals of New York Academy of Sciences 297: 263-274.
- Wied, D. de, 1976. Behavioral effects of intraventricularly administered vasopressin and vasopressin fragments. Life Sciences 19: 685-690.
- \* Wied, D. de, 1983. Central actions of neurohypophysial hormones. Progress in Brain Research 60: 155-169.
- Wied, D. de, 1984. The importance of vasopressin in memory processes. Trends in Neurosciences 7: 62-63.
- \* Wied, D. de & J. Jolles, 1983. Neuropeptides derived from pro-opiomelanocortin: Behavioral, physiological and neurochemical effects. Physiological Review 62: 976-1059.
- Wiegant, V.M. & W.H. Gispen, 1977. ACTH-induced excessive grooming behavior in the rat: latent activity of ACTH<sub>4-10</sub>. Behavioral Biology 19: 554-558.
- Wimersma Greidanus, Tj.B. van, B. Bohus & D. de Wied, 1975a. The role of vasopressin in memory processes. In: W.H. Gispen, e.a. (Red.): Hormones, homeostasis and the Brain. Elsevier, Amsterdam. p. 135-141.
- Wimersma Greidanus, Tj.B. van, J. Dogterom & D. de Wied, 1975b. Intraventricular administration of anti-vasopressin serum inhibits memory consolidation in rats. Life Sciences 16: 637-644.

- Wimersma Greidanus, Tj.B. van, B. Bohus & D. de Wied, 1976. CNS sites of action of ACTH, MSH and vasopressin in relation to avoidance behavior. In: W.E. Strumpf & L.D. Grant (Red.): Anatomical neuroendocrinology. Karger, Basel. p. 284-289.
- Witter, A., H.M. Greven & D. de Wied, 1975. Correlation between structure, behavioral activity and rate of biotransformation of some ACTH<sub>4-9</sub> analogs. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 193: 853.

---

\* Met een ster aangegeven referenties worden als eerste voor verdere studie aanbevolen.